

噬菌体在口腔常见感染性疾病中的研究及应用

黄浩, 李雪林, 韩泽华, 常琳, 朱鹏飞, 向盈盈
(昆明医科大学附属延安医院口腔科, 云南昆明 650031)

[摘要] 噬菌体具有感染和杀死细菌的能力, 现已应用于多种口腔疾病中, 为口腔疾病的防治提供新思路, 并有望成为治疗口腔疾病的新型生物抗菌剂。从噬菌体的概念及应用前景、4种口腔常见感染性疾病及其致病菌、现有治疗方法、噬菌体在该疾病中的应用和展望等6个方面综述噬菌体在口腔医学中的应用, 为临床上开展噬菌体疗法奠定理论依据。

[关键词] 噬菌体; 噬菌体疗法; 口腔医学; 感染性疾病

[中图分类号] R781.05 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2025)01-0148-06

Application of Bacteriophages in Common Infectious Diseases of the Oral Cavity

HUANG Hao, LI Xuelin, HAN Zehua, CHANG Lin, ZHU Pengfei, XIANG Yingying
(Department of Stomatology, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University,
Kunming Yunnan 650031, China)

[Abstract] Bacteriophages possess the ability to infect and kill bacteria and have now been applied in various oral diseases, providing new insights for the prevention and treatment of oral diseases. They are expected to become a novel biological antibacterial agent for treating oral diseases. This paper comprehensively discusses the application of bacteriophages in oral medicine from six aspects: the concept and application prospects of bacteriophages, four common infectious diseases of the oral cavity and their pathogenic bacteria, existing treatment methods, and the application and outlook of bacteriophages in these diseases. Lay a theoretical basis for the clinical implementation of phage therapy.

[Key words] Bacteriophage; Phage therapy; Stomatology; Infectious diseases

口腔健康与全身健康密切相关, 口腔中的感染和炎症因子可导致或加剧心脑血管病、糖尿病等慢性病, 危害全身健康, 影响生命质量。关注口腔健康关乎全身及全生命周期健康^[1]。细菌耐药性问题日益加剧, 噬菌体能够感染并裂解细菌, 有效抑制并清除细菌生物膜, 并且不产生耐药性, 还通过“监测”细菌的群体感应来调节溶原-裂解状态, 其良好性能成为未来的生物抗菌剂^[2]。本文综述了噬菌体在口腔常见感染性疾病中的应

用, 为临床上开展噬菌体疗法奠定理论依据。

1 噬菌体

噬菌体是一类具有感染和杀死原核细胞(细菌)的能力, 但无法感染哺乳动物细胞的病毒。噬菌体分为烈性噬菌体和温和噬菌体, 烈性噬菌体生命周期分为吸附、侵入、合成、成熟及释放; 温和噬菌体感染宿主细菌后, 其基因组整合到细菌

[收稿日期] 2023-02-26

[基金项目] 国家自然科学基金(82360189); 云南省科技计划项目-昆明医科大学联合专项(202201AC070283); 云南省科技厅基础研究计划面上项目(202201AT070954); 昆明医科大学研究生创新基金(2024S378)

[作者简介] 黄浩(1997~), 女, 云南曲靖人, 在读硕士研究生, 主要从事口腔临床工作。

[通信作者] 向盈盈, E-mail: 25591394@qq.com

染色体上, 与细菌基因组同步复制, 允许噬菌体与宿主细菌共存^[3], 见图 1。噬菌体可用于治疗细菌感染。噬菌体曾在治疗细菌感染方面发挥良好疗效, 但随着高效抗生物素的出现, 到二十世纪中叶科学家们渐渐减少使用噬菌体。随着近年来抗生物素耐药性的激增, 研究人员又增加了对噬菌体的关注和研究。研究^[4]表明, 噬菌体疗法更广泛地用于治疗感染性疾病和其他感染。相较于抗生物素, 噬菌体能够靶向致病菌, 更加精准的治疗, 克服耐药性等优点。噬菌体疗法已成为对抗超级细菌的新兴方法, 近年来得到蓬勃发展, 运用于各个领域^[5]。Chang 等^[6]提出, 吸入式噬菌体疗法可以治疗呼吸道细菌感染, 包括由抗生物素耐药细菌引起的细菌感染。利用靶向噬菌体治疗来调节微生物群组成将提供安全有效的精细治疗手段, 以降低同种异体移植受体感染和免疫抑制的风险, 可应用于同种异体移植的治疗^[7]。近期, 上海噬菌体与耐药研究所发表多项研究成果^[8-9]: 噬菌体作为疫苗开发平台是一个非常有潜力的领域, 未来有望将噬菌体开发为有效和高效的疫苗; 肠球菌噬菌体通过共生特异记忆型 T 淋巴细胞与肿瘤相关抗原发生交叉应答, 可提高抗癌免疫治疗效果; 针对 COVID-19 合并耐药细菌感染重症患者的噬菌体治疗临床实践, 证实噬菌体起到明显的杀菌疗效。

噬菌体是口腔微生物组的重要组成部分。随着生物信息学和基因组学的进一步研究, 噬菌体、口腔微生物组之间的关系逐渐被阐明, 越来越多的学者开始研究噬菌体在口腔中的应用, 以下阐述噬菌体治疗口腔常见感染性疾病的研究成果。

2 龋病

龋病是一种常见的慢性非传染性疾病, 发生在牙齿硬组织中。龋病及其并发症会加剧或诱发全身性疾病, 严重降低人类生活质量, 造成巨大的经济负担。根据目前的调查, 龋病的预防和治疗仍然存在很大挑战。龋病的患病率非常高, 2017 年《柳叶刀》发布的全球疾病研究结果显示, 在 328 种疾病中, 恒牙龋病患病率排名第一, 发病率排名第二^[10]。口腔中的多种微生物形成复杂的生态群落, 影响口腔和全身健康。乳酸杆菌是发现的第一种与龋病密切相关的微生物^[11]。变形链球菌被认为是导致龋病的最重要因素^[12]。

龋病的常规治疗为去除软化牙本质以阻止龋病的进展, 为随后的充填提供坚实的固位基础。大部分龋齿在去除龋坏组织后可降低牙髓炎和牙髓坏死的风险。但过度去除龋坏组织可能危及牙髓, 当牙髓暴露时需要根据实际情况选择牙髓治疗或拔牙^[13]。

金黄色葡萄球菌和粪肠球菌能引起龋病, 噬菌体 vB_SauM-EG-AE3 和 vB_EfaP-EF01 在体外能有效抑制多重耐药金黄色葡萄球菌和粪肠球菌生长。变形链球菌是龋病中的关键细菌, SMHBZ8 是一株抗变形链球菌的新型裂解噬菌体, 可以完全裂解变形链球菌生物膜。噬菌体产生的抗菌肽有望应用于龋病治疗。例如, 基因工程肽 C16G2 能有效杀除变形链球菌和唾液链球菌, 建立健康平衡的口腔微生物环境。ClyR 溶菌素是一种嵌合溶菌酶, 可以选择性地作用于致龋性变形链球菌

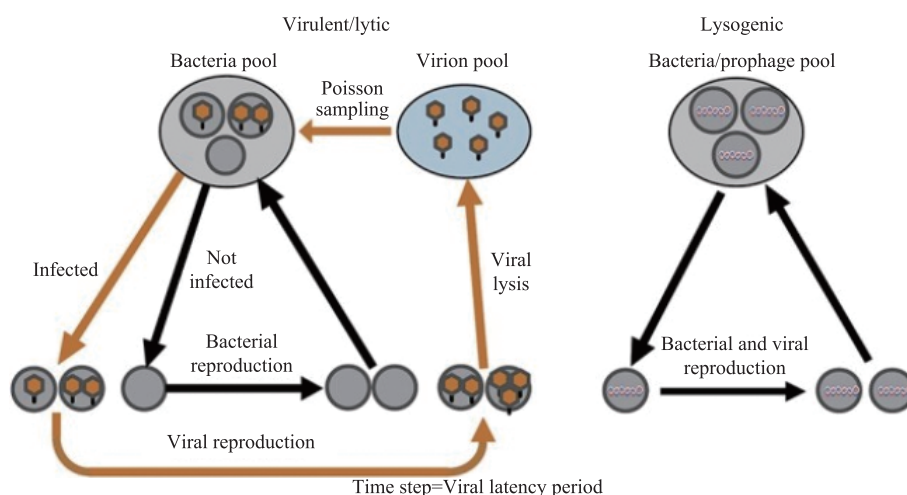


图 1 噬菌体的生命周期^[3]

Fig. 1 Life cycle of bacteriophages^[3]

和远缘链球菌, 而不会影响其他无害的共生口腔细菌。连续使用 ClyR 可以显著降低大鼠模型的患龋率^[14], 表明 ClyR 可能是一种有前景的龋齿治疗药物。64 mg/L 浓度的抗菌肽 GH12 能有效抑制口腔致病菌在体内形成生物膜, 显著降低牙面龋病等级^[15]。葡萄糖基转移酶 (Glucosyltransferase, Gtfs) 是变形链球菌的主要毒力因子。修饰 Gtfs 的基因组位点编码已成为龋齿的一种新型治疗选择。Rajabi 等^[16]发现, 裂解噬菌体可以抑制 Gtfs 基因的表达, 有效抑制变形链球菌的生长和生物膜的形成。研究^[17-18]表明噬菌体疗法是一种新的、更有效的龋齿预防和管理治疗策略, 噬菌体疗法可作为潜在的临床替代方案, 还可以作为牙膏或抗菌漱口水的替代品, 补充应用现有治疗方法。

3 根尖周炎

根尖周炎是一种由根管多种微生物感染引起的炎症性疾病^[19], 是颌骨最常见的病理性病变, 主要表现为根尖肉芽肿和根尖囊肿。根尖周炎是拔牙的主要原因之一, 可能有局部炎症的临床症状, 如疼痛、肿胀或功能丧失。此外, 根尖周炎可能通过改变炎症介质和标志物的外周血水平来影响患者的总体健康^[20]。全世界有一半的成年人口至少有一颗牙齿患有根尖周炎^[21]。引起牙髓根尖周病的细菌主要有链球菌属、梭杆菌属、普雷沃菌属、卟啉单胞菌属、真杆菌属、消化链球菌属、拟杆菌属和乳杆菌属^[22]。

根管治疗术是根尖周炎的首选治疗选择, 它通过化学机械清创术从根管系统中消除微生物, 而后进行根管填充, 为根尖周炎的愈合提供良好的生物环境。根管治疗术治疗根尖周炎的成功率为 53.6%~87.8%^[23]。根尖手术是持续性根尖周炎的首选治疗方法, 它可以治疗已感染的根尖、根周感染或根尖周囊肿, 并直接提供根尖区域的密封。现在广泛应用的牙髓显微外科手术, 在治疗后的 2~4 年显示出 90% 的成功率, 在治疗后的 4~6 年显示出 84% 的成功率^[24]。粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*) 在初发感染的未治疗的根管内数量很低, 但在治疗失败的根管微生物检测时发现, 粪肠球菌的检出率最高, 是最主要的病原菌。控制粪肠球菌感染在根管治疗中十分重要, 彻底清除粪肠球菌感染是提高难治性根尖周炎治愈率的关键。

粪肠球菌噬菌体 EFDG1 能有效地预防离体牙根管内的粪肠球菌感染, 研究表明使用 EFDG1 可以有效预防根管治疗后的粪肠球菌感染^[25]。Plumet

等^[26]的研究表明噬菌体疗法在治疗金黄色葡萄球菌感染中发挥重要作用。噬菌体 HEf13 是一种新型的粪肠球菌噬菌体, 具有裂解噬菌体的特征, 是预防和治疗粪肠球菌感染的潜在治疗剂。噬菌体 HEf13 用于治疗与粪肠球菌感染相关的复发性或难治性根尖周炎, 疗效显著^[27]。噬菌体可以根除根管内粪肠球菌生物膜, 在治疗粪肠球菌感染方面具有非常大的潜力^[28]。笔者从难治性根尖炎患者根管内分离得到粪肠球菌噬菌体 PEf771, 这是国内发现的首株肌尾科噬菌体^[29]。用 PEf771 可有效预防和治疗根管治疗后的粪肠球菌感染。与临床常用抗生素相比, PEf771 的抗菌性最高, PEf771 还可有效预防和治疗粪肠球菌 YN771 和抗性粪肠球菌 RYN771 的感染^[30]。在国际上首次系统地开展难治性根尖周炎噬菌体疗法的研究, 为临床上治疗耐药性粪肠球菌源性的难治性根尖周炎提供了崭新的策略, 具有重要的临床应用前景。

4 牙周炎

牙周炎是一种慢性多因素炎症性疾病, 与牙菌斑 (菌斑生物膜) 的积累有关, 其特征是牙周支持组织的进行性破坏。牙周炎的共同特征包括牙龈炎症、临床附着缺失、牙槽骨吸收, 严重的牙周炎会使患者牙松动、移位甚至是丧失^[31]。牙周炎是成年人牙齿丧失的首位原因, 它所造成的功能丧失、营养缺失以及心理障碍, 甚至对全身健康和生活质量的影响都是巨大的。慢性牙周炎是牙周炎中最为常见的一类。大量研究表明, 牙周感染可能是心血管疾病、糖尿病、妊娠并发症、呼吸道感染、类风湿关节炎等疾病的危险因素^[32-33]。1996 年召开的世界牙周病研讨会上专家们一致认为证据充分的牙周病致病菌有伴放线聚集杆菌、牙龈卟啉单胞菌及福塞坦纳菌, 中等证据的牙周病致病菌包括直肠弯曲菌、缠结优杆菌、具核梭杆菌、中间普氏菌、变黑普氏菌、微小微单胞菌、中间链球菌及齿垢密螺旋体。其中牙龈卟啉单胞菌已被确定为慢性牙周炎的关键病原体^[34]。

常规的牙周治疗通常能对牙周炎有较好的疗效, 但对于某些难治性慢性牙周炎病例, 使用现有的牙周治疗方法很难达到良好的疗效, 这可能是由于宿主无法抵抗和消除的受累牙周组织中的牙周致病机制造成的^[35-36]。

Mwila 等^[37]发现一种针对具梭杆菌的新型噬

菌体裂解剂 FNU1 (*F. nucleatum* 1), 能够在复杂的口腔生物膜中进行检测, 并且有可能在未来进行体内检测, 以评估治疗牙周炎的疗效。放线聚集杆菌可引起牙周炎, 噬菌体 S1249 可在人血清存在下被诱导进入裂解周期, 从而降低感染细菌在体内的活力^[38]。这种新型噬菌体抑制牙周炎患者粪肠球菌分离株生物膜的产生, 但宿主范围较窄。该噬菌体可以作为慢性牙周炎中粪肠杆菌的新型生物抗菌剂和天然治疗剂^[39]。植物乳杆菌和鼠李糖乳杆菌的细菌裂解物 (bacterial lysate, BLs) 可以抑制牙龈卟啉单胞菌脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 诱导的炎症介质的 mRNA 和蛋白表达水平, 根除变形链球菌生物膜, 研究证明 BLs 可以减轻牙周炎症和龋齿, 改善口腔健康^[40]。

5 种植体周围炎

种植体周围炎的发生是种植失败的主要原因之一。种植体周围炎是由种植牙周围组织产生的菌斑生物膜积聚, 导致种植体周围粘膜发炎, 随后支撑骨逐渐丧失^[41]所引起的。口腔健康的牙龈组织常见链球菌属, 但在患有牙龈疾病的组织中, 链球菌属被密螺旋体属取代。密螺旋体属是牙龈组织中最早的病原体之一^[42]。种植体周围炎与多种细菌物种有关, 例如牙龈卟啉单胞菌, 放线菌聚集杆菌, 中间普氏菌和唾液链球菌。牙龈卟啉单胞菌、密螺旋体和福赛斯坦纳菌在种植体周围炎样本中的比例较高^[43]。还有研究^[44-45]表明金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌等病原体以机会性感染的方式在感染过程中起作用。

种植体周围炎通常通过保持口腔卫生, 定期复查, 积极防治种植体龈缘炎进行预防。一旦出现种植体周围炎, 应用刮治、翻瓣术等牙周病治疗方法治疗; 伴有骨吸收的可用骨再生术; 严重者应拔除种植体, 待伤口愈合后再根据情况进行合理的修复。Lin 等^[46]证实, 激光用作非手术治疗的辅助手段时, 可能会在短期内降低探查出血量。Toledano 等^[47]提出, 在局部给予抗生素后会降低探查出血量和种植体周围探查深度。

种植体表面添加抑菌成分能有效预防种植体周围炎的发生。Hashimoto 等^[48]成功分离出肽噬菌体 Φ #17, 对氧化锆的结合亲和力比对照组高 300 倍。在石英晶体微天平测定中发现 Φ #17 的能量耗散迅速增加, 但在对照噬菌体中并未发现。表明 Φ #17 通过其展示的肽附着在氧化锆表面,

有利于噬菌体精准定位, 准确作用于致病菌, 进而预防种植体周围炎的发生。

6 小结

噬菌体疗法是治疗种植体周围炎的一种前瞻性替代方法, 尤其是在有效抗生素的可用性有限的情况下。对于金黄色葡萄球菌诱导形成的种植体周围炎, 研究人员启动了临床前试验, 以确定噬菌体混合物的治疗效果。结果表明无论是单独使用还是与万古霉素联合使用, 都可以减少感染部位的细菌种群^[49]。

噬菌体是地球上最丰富的实体^[50], 影响微生物群落的分类、功能组成和稳定性。噬菌体疗法的主要挑战涉及许多病原体的临床分离株之间的菌株变异、与噬菌体抗性的斗争以及宿主免疫反应的潜在局限性。但是噬菌体裂解能力强, 具有独特的宿主专一性, 安全有效, 可提供抗生素治疗完全失败后的最终应对方案^[51], 有望成为未来的生物抗菌制剂, 在治疗口腔和全身细菌感染性疾病中发挥重要作用。

[参考文献]

- [1] 陈晶. 口腔健康 全身健康 [N]. 人民政报, 2022-09-14(007).
- [2] Chen X, Wei Y, Ji X. Research progress of prophages [J]. Yi Chuan, 2021, 43(3): 240-248.
- [3] Roughgarden J. Lytic/lysogenic transition as a life-history switch [J]. Virus Evol, 2024, 10(1): veae028.
- [4] Mertz L. Phage therapy takes on broad applications [J]. IEEE Pulse, 2022, 13(5): 9-15.
- [5] Liu Z, Zhang Z J, He K T, et al. Research progress on the effects of the interactions between phage and periodontal pathogens on periodontal disease [J]. Zhonghua Kou Qi-ang Yi Xue Za Zhi, 2021, 56(12): 1282-1286.
- [6] Chang R Y K, Wallin M, Lin Y, et al. Phage therapy for respiratory infections [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 133(8): 76-86.
- [7] Dery K J, G ó rski A, Międzybrodzki R, et al. Therapeutic perspectives and mechanistic insights of phage therapy in allotransplantation [J]. Transplantation, 2021, 105(7): 1449-1458.
- [8] de Vries C R, Chen Q, Demirdjian S, et al. Phages in vac-

- cine design and immunity; mechanisms and mysteries[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2021(4)68: 160–165.
- [9] Hsu B B, Gibson T E, Yeliseyev V, et al. Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model[J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 25(6): 803–814.
- [10] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10): 1789–1858.
- [11] Zhang J, Xu X. Research progress in the relationship between lactobacillus and dental caries[J]. *Si Chuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, 53(5): 929–934.
- [12] Cui T, Luo W, Xu L, et al. Progress of antimicrobial discovery against the major cariogenic pathogen *Streptococcus mutans*[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2019, 3(2): 601–644.
- [13] Alsadat F A, El-Housseiny A A, Alamoudi N M, et al. Conservative treatment for deep carious lesions in primary and young permanent teeth[J]. *Niger J Clin Pract*, 2018, 21(12): 1549–1556.
- [14] Xu J, Yang H, Bi Y, et al. Activity of the Chimeric Lysin ClyR against common gram-positive oral microbes and its anticaries efficacy in rat models[J]. *Viruses*, 2018, 10(7): 380.
- [15] Jiang W, Wang Y, Luo J, et al. Antimicrobial peptide GH12 prevents dental caries by regulating dental plaque microbiota[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2020, 86(14): e00527–20.
- [16] Rajabi Z, Soltan Dallal M M, Afradi M R, et al. Comparison of the effect of extracted bacteriocin and lytic bacteriophage on the expression of biofilm associated genes in *Streptococcus mutans*[J]. *Adv Mater Sci Eng*, 2022, 22(2): 1–7.
- [17] Ben-Zaken H, Kraitman R, Copenhagen-Glazer S, et al. Isolation and characterization of *Streptococcus mutans* phage as a possible treatment agent for caries[J]. *Viruses*, 2021, 13(5): 825.
- [18] Guo X, Wang X, Shi J, et al. A review and new perspective on oral bacteriophages: Manifestations in the ecology of oral diseases[J]. *J Oral Microbiol*, 2024, 16(1): 2344272.
- [19] Ordinola-Zapata R, Noblett W C, Perez-Ron A, et al. Present status and future directions of intracanal medications[J]. *Int Endod J*, 2022, 55(3): 613–636.
- [20] Georgiou A C, Crielaard W, Armenis I, et al. Apical periodontitis is associated with elevated concentrations of inflammatory mediators in peripheral blood: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Endod*, 2019, 45(11): 1279–1295.
- [21] Tib úrcio-Machado C S, Michelon C, Zanatta F B, et al. The global prevalence of apical periodontitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int Endod J*, 2021, 54(5): 712–735.
- [22] Rôças I N, Siqueira J F Jr. Frequency and levels of candidate endodontic pathogens in acute apical abscesses as compared to asymptomatic apical periodontitis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190469.
- [23] Restrepo-Restrepo F A, Cañas-Jim é nez S J, Romero-Albarrac í n R D, et al. Prognosis of root canal treatment in teeth with preoperative apical periodontitis: A study with cone-beam computed tomography and digital periapical radiography[J]. *Int Endod J*, 2019, 52(11): 1533–1546.
- [24] Liu S Q, Chen X, Wang X X, et al. Outcomes and prognostic factors of apical periodontitis by root canal treatment and endodontic microsurgery—a retrospective cohort study[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(5): 5027–5045.
- [25] Khalifa L, Brosh Y, Gelman D, et al. Targeting *Enterococcus faecalis* biofilms with phage therapy[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2015, 81(8): 2696–705.
- [26] Plumet L, Ahmad-Mansour N, Dunyach-Remy C, et al. Bacteriophage therapy for *Staphylococcus aureus* infections: A review of animal models, treatments, and clinical trials[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 17(6): 907314.
- [27] Lee D, Im J, Na H, et al. The novel enterococcus phage vB_EfaS_HEf13 has broad lytic activity against clinical isolates of *Enterococcus faecalis*[J]. *Front Microbiol*, 2019, 17(12): 2877.
- [28] Voit M, Trampuz A, Gonzalez Moreno M. In vitro evaluation of five newly isolated bacteriophages against *E. faecalis* biofilm for their potential use against post-treatment apical periodontitis[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9): 1779.
- [29] Xiang Y Y, Li W Y, Song F, et al. Biological characterist-

- ics and whole-genome analysis of the *Enterococcus faecalis* phage PEf771[J]. *Canadian Journal of Microbiology*, 2020, 66(9): 505–520.
- [30] Xiang Y Y, Ma C L, Yin S, et al. Phage therapy for refractory periapical periodontitis caused by *Enterococcus faecalis* in vitro and in vivo[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2022, 106(5–6): 2121–2131.
- [31] Kwon T, Lamster I B, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis[J]. *Int Dent J*, 2021, 71(6): 462–476.
- [32] Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report[J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(3): 268–288.
- [33] Baeza M, Morales A, Cisterna C, et al. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: Systematic review and meta-analysis[J]. *J Appl Oral Sci*, 2020, 10(1): e20190248.
- [34] Dominy S S, Lynch C, Ermini F, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors[J]. *Sci Adv*, 2019, 55(1): e3333.
- [35] Sanz M, Herrera D, Kepschull M, et al. EFP workshop participants and methodological consultants treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline[J]. *J Clin Periodontol*, 2020, 47(6): 54–60.
- [36] Chen Z, Guo Z, Lin H, et al. The feasibility of phage therapy for periodontitis[J]. *Future Microbiol*, 2021, 16(1): 649–656.
- [37] Kabwe M, Brown T L, Dashper S, et al. Genomic, morphological and functional characterisation of novel bacteriophage FNU1 capable of disrupting *Fusobacterium nucleatum* biofilms[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9107.
- [38] Tang-Siegel G G, Chen C, Mintz K P. Increased sensitivity of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* to human serum is mediated by induction of a bacteriophage[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2023, 38(1): 58–70.
- [39] Bhardwaj S B, Mehta M, Sood S, et al. Isolation of a novel phage and targeting biofilms of drug-resistant oral enterococci[J]. *J Glob Infect Dis*, 2020, 12(1): 11–15.
- [40] Kim M Y, Hyun I K, An S, et al. In vitro anti-inflammatory and antibiofilm activities of bacterial lysates from lactobacilli against oral pathogenic bacteria[J]. *Food Funct*, 2022, 13(24): 12755–12765.
- [41] Berglundh T, Armitage G, Araujo M G, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions[J]. *J Clin Periodontol*, 2018, 45(6): S286–S291.
- [42] Bao K, Li X, Poveda L, et al. Proteome and microbiome mapping of human gingival tissue in health and disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 2(10): 588155.
- [43] Mulla M, Mulla M, Hegde S, et al. In vitro assessment of the effect of probiotic *Lactobacillus reuteri* on peri-implantitis microflora[J]. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1): 408.
- [44] Schwarz F, Derks J, Monje A, et al. Peri-implantitis[J]. *J Periodontol*, 2018, 89(1): S267–S290.
- [45] Alves C H, Russi K L, Rocha N C, et al. Host-microbiome interactions regarding peri-implantitis and dental implant loss[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 425.
- [46] Lin G H, Suárez López Del Amo F, Wang H L. Laser therapy for treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: An American academy of periodontology best evidence review[J]. *J Periodontol*, 2018, 89(7): 766–782.
- [47] Toledano M, Osorio M T, Vallecillo-Rivas M, et al. Efficacy of local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Dent*, 2021, 113(11): 103790.
- [48] Hashimoto K, Yoshinari M, Matsuzaka K, et al. Identification of peptide motif that binds to the surface of zirconia[J]. *Dent Mater J*, 2011, 30(6): 935–940.
- [49] Hosseini Hooshdar M, Salari S, Nasiri K, et al. The potential use of bacteriophages as antibacterial agents in dental infection[J]. *Virol J*, 2024, 21(1): 258.
- [50] Rehman S, Ali Z, Khan M, et al. The dawn of phage therapy[J]. *Rev Med Virol*, 2019, 29(4): e2041.
- [51] Hatfull G F, Dedrick R M, Schooley R T. Phage therapy for antibiotic-resistant bacterial infections[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73(1): 197–211.